

Departement für Kleintiere der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich  
Direktorin: Prof. Dr. Claudia Reusch  
Abteilung für Bildgebende Diagnostik und Radio-Onkologie  
Leitung: Prof. Dr. Barbara Kaser-Hotz

**Das histiozytäre Sarkom beim Berner Sennenhund in der Schweiz: eine retrospektive  
Studie über seine genetische Prädisposition.**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der  
Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

vorgelegt von

**Esther Sylvia Vögeli**

Tierärztin  
von Gossau, SG

genehmigt auf Antrag von

Prof. Dr. Mark Flückiger, Referent

Prof. Dr. Monika Welle, Korreferentin

Zürich 2005

**Zusammenfassung:**

Ziel dieser retrospektiven Studie war es, in der Schweizer Population der Berner Sennenhunde eine allfällige genetische Prädisposition für das histiozytäre Sarkom aufzudecken und betroffene Zuchtlinien zu identifizieren. Als Basis dienten 51 Berner Sennenhunde mit Ahnentafel, bei denen zwischen 1997 und 2003 die Diagnose histiozytäres Sarkom histologisch gesichert worden war. Bei der Segregationsanalyse der Daten mit fünf Vererbungsmodellen zeigte das *Allgemeine Modell* die besten Ergebnisse, was auf eine genetische Komponente des histiozytären Sarkoms schliessen lässt. Die Krankheit wurde in allen gefundenen Familien beobachtet, ihre Elimination in der Rasse durch Bevorzugung gewisser Familien für die Weiterzucht ist damit nicht möglich.

**Schlüsselwörter:** Berner Sennenhund, histiozytäres Sarkom, retrospektive Studie, genetische Prädisposition

**Histiocytic Sarcoma in the Swiss population of Bernese mountain dogs: A retrospective study of its genetic predisposition.**

A retrospective study to evaluate the genetic predisposition for histiocytic sarcoma in the Swiss population of purebred Bernese mountain dogs identified 51 histologically confirmed cases between 1997 and 2003. Segregation analysis using five major genetic modes was used to evaluate the 51 cases. The *general mode* yielded the best results suggesting a genetic predisposition for histiocystic sarcoma in this breed. The disease was found in all families analyzed, therefore elimination of the disease through selective breeding of certain family lines is not possible.

**Keywords:** Bernese mountain dog, histiocytic sarcoma, retrospective study, genetic predisposition

## **Einleitung und Beschreibung der Erkrankung**

Histiozytäre Erkrankungen beim Hund sind häufig. Unterschieden werden 3 Formen, nämlich das kutane Histiozytom, die reaktive Histiozytose sowie das histiozytäre Sarkom, das in einer lokalisierten und einer disseminierten Form auftritt. Das kutane Histiozytom ist ein häufig beobachteter benigner Hauttumor beim Hund vor allem in den ersten 2 Lebensjahren. Er bildet sich nach 2 bis 3 Monaten meist spontan zurück. Eine Geschlechtsdisposition scheint nicht vorzuliegen (Middleton, 1997; Suzuki et al., 2003; Affolter, [www.histiocytosis.ucdavis.edu](http://www.histiocytosis.ucdavis.edu)). Die reaktive Histiozytose tritt etwas seltener auf und zeigt sich in 2 verschiedenen Formen. Die kutane reaktive Histiozytose tritt in Form multipler Knoten in der Haut oder seltener in der Unterhaut bei Hunden jeder Rasse im Alter zwischen 2 und 11 Jahren, am häufigsten zwischen 2 und 6 Jahren, auf. Spontane Regression und Rezidive sind beschrieben worden (Middleton, 1997; Affolter und Moore, 2000; Affolter, [www.histiocytosis.ucdavis.edu](http://www.histiocytosis.ucdavis.edu)). Die systemische reaktive Histiozytose andererseits ist eine chronische Erkrankung. Sie erfasst die Haut und innere Organe, manifestiert sich durch Bildung multipler Massen und wird beim männlichen Berner Sennenhund jungen oder mittleren Alters und auch beim Rottweiler, Irischen Wolfshund und Golden Retriever beobachtet. Sie verläuft selten tödlich, viele der betroffenen Tiere werden jedoch auf Wunsch der Besitzer auf Grund des chronisch progressiven Verlaufs euthanasiert (Moore, 1984; Scott et al., 1987; Paterson et al., 1995; Ramsey et al., 1996; Affolter und Moore, 2000). Das histiozytäre Sarkom schliesslich tritt gehäuft beim Rottweiler, Berner Sennenhund, Golden Retriever und Flat Coated Retriever auf, bei anderen Rassen ist es selten. Es wurde früher maligne Histiozytose genannt. Meist wird die Diagnose im Alter zwischen 6 und 8.5 Jahren gestellt. Hündinnen sind etwas häufiger betroffen (Moore und Rosin, 1986; Moore, 1986; Shaiken et al., 1991; Schmidt et al., 1993; Brown et al., 1994; Yager et al., 1994; Padgett et al., 1995; Paterson et al., 1995; Ramsey et al., 1996; Kerlin und Hendrick, 1996; Ramirez et al., 2002; Affolter und Moore, 2002; Suzuki et al., 2003). Das lokalisierte histiozytäre Sarkom ist lokal invasiv, zieht in die Subkutis und metastasiert in die regionären Lymphknoten. Häufig tritt der Tumor in Gelenknähe auf und erfasst die Gelenkkapsel, die Sehnen und die Muskeln (Affolter und Moore, 2002; Craig et al., 2002). Das disseminierte histiozytäre Sarkom ist die aggressivste histiozytäre Erkrankung. Es handelt sich um eine systemische Erkrankung und erfasst verschiedene Organe. Sie verläuft progressiv und führt immer zum Tod des Tieres (Brown et al.,

1994; Kerlin und Hendrick, 1996; Ramsey et al., 1996; Affolter und Moore, 2002; Goldschmit und Hendrick, 2002).

Die klinischen Symptome bei histiozytären Erkrankungen sind unspezifisch. Beim disseminierten histiozytären Sarkom werden Fieber, Lethargie, Schwäche, Anorexie, Gewichtsverlust, Dyspnoe und z.T. Husten, generalisierte Lymphadenopathie, Hepato-Splenomegalie, schwere Anämie, Thrombozytopenie, manchmal Leukopenie sowie Hyperkalzämie beschrieben. Neurologische Ausfallserscheinungen mit Paresen, Paraplegien oder Paralysen treten bei rund einem Drittel der erkrankten Berner Sennenhunde auf. Augen und Haut sind selten betroffen. Im Gegensatz zum disseminierten histiozytären Sarkom hat die reaktive systemische Histiozytose einen langsameren klinischen Verlauf und ist häufig mit Hautläsionen vergesellschaftet. Beim lokalisierten histiozytären Sarkom sind die Symptome abhängig von der Lokalisation des jeweiligen Auftretens der Erkrankung (Wellman et al., 1985; Moore und Rosin, 1986; Schmidt et al., 1993; Brown et al., 1994; Ogilvie und Moore, 1995; MacEwen, 1996; Ramsey et al., 1996; Ramirez et al., 2002; Affolter und Moore, 2002).

Die Pathologie der histiozytären Erkrankungen ist charakteristisch. Beim disseminierten histiozytären Sarkom sind häufig multiple Organe betroffen wie Leber, Milz, Lunge, Lymphknoten, Nieren, Hirn und Rückenmark, Knochenmark, Haut, subkutanes Gewebe, Knochen und Gelenke, Herz, Nebennieren, Pankreas und Darm. Typisch sind multiple, teilweise konfluierende, schlecht abgrenzbare, lokal invasive Knoten, bestehend aus pleomorphen Histiozyten mit viel Zytoplasma. Diese haben häufig Erythrozyten, Neutrophile oder Zellfragmente phagozytiert. Dazwischen liegen mehrkernige Riesenzellen. Das Zytoplasma der Histiozyten ist azidophil, vakuolisiert und granuliert. Die Nuklei sind oval bis bohnenförmig mit prominenten Nukleoli. Der Mitoseindex ist hoch, atypische Mitosen sind häufig, ebenso Nekrosen und Hämorrhagien, vor allem in grösseren Neoplasien (Wellman et al., 1985; Moore und Rosin, 1986; Shaiken et al., 1991; Brown et al., 1994; Affolter und Moore, 1995; Ogilvie und Moore, 1995; Kerlin und Hendrick, 1996; Ramsey et al., 1996; Weiss, 2001; Affolter und Moore, 2002; Ramirez et al., 2002). Das lokalisierte histiozytäre Sarkom unterscheidet sich nur durch Lokalisation und Anzahl der Tumore vom disseminierten histiozytären Sarkom, morphologisch sind beide Formen identisch (Affolter und Moore, 2002).

Die Diagnostik von histiozytären Erkrankungen hängt von der Lokalisation und vom Ausmass des Organbefalls ab. Beim disseminierten histiozytären Sarkom sind die Veränderungen in der Lunge häufig radiologisch (Abb. 1) nachzuweisen (Schmidt et al., 1992). Erkrankungen von Gelenken oder von Organen im Abdomen können sonografisch (Abb. 2) erkannt werden (Kramer et al., 1997; Bass et al., 2004; Cruz-Arambulo et al., 2004). Die definitive Diagnose erfolgt histologisch (Shaiken et al., 1991; Schmidt et al., 1993). Dabei spielt die Immunoreaktivität der Zellen eine wichtige Rolle (MacEwen, 1996; Ramsey et al., 1996). Allerdings ist es nicht immer möglich, die Diagnose mittels Organbiopsien zu stellen. Vor allem an Hand von Feinnadelaspirationsmaterial kann die Diagnose disseminierte histiozytäres Sarkom nur selten zuverlässig gestellt werden. Selbst an Material, das durch Keilexzision gewonnen wurde, sind oft immunohistochemische und histochemische Färbungen nötig, um die Diagnose zu sichern (Ramirez et al., 2002). Zahlreiche Antikörper können jedoch nur an Gefriermaterial eingesetzt werden, was eine entsprechende Behandlung der Proben unmittelbar nach ihrer Gewinnung erfordert. Das lokalisierte und das disseminierte histiozytäre Sarkom sind weder morphologisch noch immunohistochemisch voneinander zu unterscheiden. Die neoplastischen Zellen lassen sich mit Lysozym und Alpha-1-Antitrypsin anfärben. (Moore, 1984; Wellman et al., 1985; Moore und Rosin, 1986; Moore 1986; Affolter und Moore, 2002). Mit kürzlich entdeckten Markern kann ein histiozytärer Ursprung zuverlässig nachgewiesen werden (Weiss 2001; Affolter und Moore, 2002). Die Prognose der histiozytären Sarkome ist schlecht und der Tod tritt meist wenige Monate nach der Diagnose ein. Therapieversuche mittels Chirurgie, Radiotherapie und Chemotherapie haben bisher keine befriedigenden Resultate erbracht (Scott et al., 1979; Wellman et al., 1985; Shaiken et al., 1991; Waters et al., 1994; Ogilvie und Moore, 1995).

### **Abbildung 1**

Rechtslaterale Röntgenaufnahme des Thorax eines Berner Sennenhundes mit histiozytärem Sarkom. In der Lunge und im Mediastinum sind mehrere weichteildichte Massen zu erkennen.



### Abbildung 2

Sonografischer Dorsalschnitt durch die Leber eines Berner Sennenhundes. Die Leber ist durchsetzt von multiplen echoarmen Massen von mehreren cm Durchmesser. Die histologische Diagnose auf Grund eines bioptisch gewonnenen Gewebestücks lautete histiozytäres Sarkom.



### Eigene Untersuchungen

Auch in der Schweiz leiden vor allem Berner Sennenhunde häufig an histiozytären Erkrankungen. Deshalb sammelt der Schweizerische Klub für Berner Sennenhunde seit vielen Jahren Informationen zu den Todesursachen ihrer Hunde. Bis Ende 2003 wurden 936 Totmeldungen registriert. Die Daten sind qualitativ sehr heterogen und reichen von laienhaften Ausdrücken wie Geschwür bis zur histologisch gesicherten Diagnose eines

histiozytären Sarkoms bei 45 Hunden. Angeblich starben mit 429 Tieren fast die Hälfte an Krebs. Da aber die wenigsten Diagnosen histologisch gesichert sind, liegt die Anzahl der Hunde mit histiozytärem Sarkom mit grosser Wahrscheinlichkeit wesentlich höher. Gemäss den Resultaten einer klubinternen Umfrage wird der Berner Sennenhund durchschnittlich nur 7.5 Jahre alt, d.h. jedes Jahr sterben rund 13 % aller Hunde, davon ca. 40% an einer Neoplasie (Schweizerischer Klub für Berner Sennenhunde, 2002). Da es bis jetzt keine nachhaltige Therapie gegen das histiozytäre Sarkom gibt, bat der Schweizerische Klub für Berner Sennenhunde um zuverlässigere Informationen über die verschiedenen Erscheinungsformen der Krankheit und die Häufigkeit ihres Auftretens innerhalb gewisser Zuchtlinien. Mit genaueren epidemiologischen Daten liesse sich eine allfällig bestehende Prädisposition in gewissen Familien aufdecken, um geeignete Zuchtmassnahmen zur Reduktion der Zahl der Krankheitsfälle zu treffen.

Ziel der vorliegenden Studie war es deshalb abzuklären, a) wie häufig histiozytäre Sarkome beim Berner Sennenhund in der Schweiz auftreten, b) ob gewisse Zuchtlinien (Familien) eine erhöhte Inzidenz zeigen, c) ob eine genetische Prädisposition besteht und d) welcher Erbmodus vorliegt.

## **Material und Methode**

In die Studie einbezogen wurden alle reinrassigen Berner Sennenhunde, bei denen zwischen 1997 und 2003 durch die Tierpathologieinstitute der Universitäten Bern und Zürich sowie dem Diagnostik Labor Bassersdorf die Diagnosen disseminierte oder lokalisierte histiozytäre Sarkome und reaktive Histiocytose gestellt wurden und von denen eine Ahnentafel beigebracht werden konnte. Das Material bestand aus Organbiopsien oder aus post mortem entnommenem Gewebe, das zytologisch oder histologisch untersucht worden war. Die histologischen Präparate sämtlicher Hunde mit der Diagnose Histiocytose wurden durch zwei Pathologen (MW, BH) nachuntersucht, um die Diagnose auf Grund der im Abschnitt „Histologische Befunde“ beschriebenen Kriterien zu verifizieren. Mit Hämatoxylin-Eosin gefärbte Präparate wurden mit Lysozym behandelt, um die Diagnose zu sichern (Moore, 1986).

Insgesamt genügten 55 Tiere den Einschlusskriterien. Von diesen waren 3 Tiere an einer reaktiven Histiocytose erkrankt, sie wurden wegen dem geringen Auftreten nicht

weiter berücksichtigt. Somit verblieben 52 Hunde mit der Diagnose histiozytäres Sarkom, wobei 1 Hund in 2 verschiedenen Familien registriert war und doppelt erfasst blieb.

Diese 51 Tiere wurden auf Grund ihres Alters zum Zeitpunkt der Diagnose in einem ersten Ansatz in 3 Altersklassen 1 bis 60 Monate, 61 bis 120 Monate und 121 bis 180 Monate und in einem zweiten Ansatz in zwei Klassen, 1 bis 50 Monate und 51 bis 180 Monate unterteilt. Da über die Inzidenz der Krankheit in der Berner Sennenhundepopulation keine zuverlässigen Angaben bestehen, wurden für die Berechnungen verschiedene Häufigkeiten angenommen. Sie beruhen auf der Schätzung, dass bei etwa 30% der Todesmeldungen ein histiozytäres Sarkom Todesursache war (Schweizerischer Klub für Berner Sennenhunde, 2002).

Die Segregationsanalysen wurden anhand der 52 Daten der 51 Hunde und ihren Verwandten, insgesamt 614 Tiere aus 8 Generationen, durchgeführt. Dabei wurde die Diagnose histiozytäres Sarkom als binäres Merkmal (gesund – erkrankt) unter der Annahme erhoben, dass diesem Merkmal eine kontinuierliche Variable (liability) zugrunde liegt, wobei ein Schwellenwert den Krankheitsstatus bestimmt (Falconer und Mackay, 1996). Diese Variable beschreibt die Gesamtheit aller krankheitsauslösenden Faktoren. Sobald ein Individuum auf der Achse dieser Variablen den Schwellenwert überschreitet, tritt die Krankheit auf. Dieser Ansatz erlaubt es, die Verteilung der Tiere auf der Achse dieser Variablen unter Berücksichtigung genetischer und nicht-genetischer Faktoren flexibel zu modellieren. Die komplexen Segregationsanalysen wurden mit dem „Gemischten Modell“ durchgeführt (Morton und Maclean, 1974; Hasstedt, 2002). Parameter wurden mit der Maximum Likelihood Methode geschätzt, wobei die Likelihoods mit dem NPSOL Programm (Gill et al., 1986) maximiert wurden. Das Familienmaterial mit 614 Tieren war für eine Analyse zu komplex, weshalb es für die Rechenanalyse in 9 Familien aufgeteilt wurde. Dabei wurden nicht informative Zweige der Familie weggelassen und das eine Tier, das in 2 Familien auftrat, dupliziert, um die Familienstrukturen zu erhalten.

Bei einer Segregationsanalyse umfasst das allgemeinste Modell den unabhängigen additiven Beitrag eines einzigen Gens (Hauptgen), die kleinen additiven Effekte vieler additiver Gene (polygene Komponente) und das Alter bei der Diagnose sowie das



erreichte Alter als Kovariablen mit den Inzidenzraten in den drei Altersklassen. Dieses Modell wurde sowohl unter Mendel'schen als auch unter nicht-Mendel'schen Bedingungen gerechnet unter der Annahme, dass das Hauptgen zwei Allele hat ( $A$  = gesund,  $a$  = krank). Die beiden Parameter Dominanzeffekt ( $d$ ) und Displacement ( $t$ ) charakterisieren die Verteilung der Krankheit innerhalb der drei Genotypen  $AA$ ,  $Aa$  und  $aa$ . Der Dominanzeffekt wurde so definiert, dass  $d=0$  einem rezessiven,  $d=1$  einem dominanten, und  $0 < d < 1$  einem intermediären Hauptgen entspricht. Das Displacement beschreibt den durchschnittlichen Unterschied zwischen den beiden homozygoten Genotypen  $AA$  und  $aa$ . Der Anteil der durch die polygene Komponente verursachten Varianz innerhalb jedes Genotyps wird durch die Heritabilität ( $h^2$ ) charakterisiert.

Für die Datenanalyse wurden fünf Modelle verwendet: (1) Das *Allgemeine* Modell nimmt eine nicht-Mendel'sche Segregation und einen Effekt der polygenen Komponente an. Entsprechend wurden die Transmissionswahrscheinlichkeiten von  $A$  für die drei Genotypen nicht fixiert. (2) Das *Umwelt* Modell nimmt an, dass genetische Effekte keinen Einfluss auf die Krankheit haben. (3) Das *Gemischter Erbgang* Modell nimmt für das Hauptgen eine Mendel'sche Segregation und einen Effekt der polygenen Komponente an. Hier wurden die Transmissionswahrscheinlichkeiten für die drei Genotypen ( $m_{AA}=1$ ,  $m_{Aa}=0.5$ ,  $m_{aa}=0$ ) fixiert. Ein Elterntier mit dem Genotyp  $Aa$  gibt  $A$  mit der Transmissionswahrscheinlichkeit 0.5 an seine Nachkommen weiter. (4) Das *Hauptgen* Modell nimmt nur die Mendel'sche Segregation eines Hauptgens an. (5) Das *Polygen* Modell nimmt an, dass der Effekt der polygenen Komponente allein für die Krankheit verantwortlich ist. Mit dem Likelihood Ratio Test wurde (1) mit (2), (3) mit (4) und (3) mit (5) verglichen.

## Ergebnisse und Diskussion

Das durchschnittliche Alter der untersuchten 51 Tiere zum Zeitpunkt der Diagnose lag bei 7.3 Jahren und entspricht den Angaben in der Literatur, in der ein Alter zwischen 6 und 8.5 Jahren angegeben wird (Moore und Rosin, 1986; Shaiken et al., 1991; Schmidt et al., 1993; Brown et al., 1994; Yager et al., 1994; Padgett et al., 1995; Paterson et al., 1995; Kerlin und Hendrick, 1996; Ramirez et al., 2002; Suzuki et al., 2003). Davon waren 40 Hunde zwischen 61 und 120 Monate alt, 6 Hunde waren jünger als 61 Monate und 5 Hunde älter als 120 Monate. Das Auftreten der Krankheit scheint somit altersabhängig zu sein (Tab. 1 und 2).

**Tabelle 1:** Segregationsanalyse der Daten von 51 Berner Sennenhunden mit gesicherter Diagnose histiozytäres Sarkom. Die Inzidenzen wurden bei drei Altersklassen von 1 bis 60 Monate gleich 0.048, von 61 bis 120 Monate gleich 0.320 und von 121 bis 180 Monate gleich 0.032 gesetzt.

Modell	Frequenz	Dominanzeffekt	Displacement	Heritabilität	-2ln likelihood
	P	D	t	$h^2$	
Startwert	0.5	0.1	1.0	0.1	
Allgemein	0.367	0.000	16.360	0.000	67.124
Umwelt <sup>a</sup>	--- <sup>a</sup>	--- <sup>a</sup>	---	---	162.013
Gemischt	0.368	0.000	82.920	1.000	138.133
Hauptgen	0.367	0.000	21.480	---	139.821
Polygen	---	---	---	1.000	141.454

<sup>a</sup> Frequenz und Dominanzeffekt wurden geschätzt, haben aber keine biologische Bedeutung.

**Tabelle 2:** Segregationsanalyse der Daten von 51 Berner Sennenhunden mit gesicherter Diagnose histiozytäres Sarkom. Die Inzidenzen wurden bei zwei Altersklassen von 1 bis 50 Monate gleich 0.050, und von 51 bis 180 Monate gleich 0.333 gesetzt.

Modell	Frequenz	Dominanzeffekt	Displacement	Heritabilität	-2ln likelihood
	P	D	t	$h^2$	
Startwert	0.5	0.1	2.0	0.1	
Allgemein	0.381	0.000	17.360	1.000	36.068
Umwelt <sup>a</sup>	--- <sup>a</sup>	--- <sup>a</sup>	---	---	134.913
Gemischt	0.380	0.000	12.240	1.000	110.651
Hauptgen	0.380	0.096	12.240	---	111.598
Polygen	---	---	---	1.000	114.359

<sup>a</sup> Frequenz und Dominanzeffekt wurden geschätzt, haben aber keine biologische Bedeutung.

Die Ergebnisse zeigen, dass das *Allgemeine* Modell bedeutend besser ausfällt ( $P = 0.0000$ ) als das *Umwelt* Modell. Weder das *Hauptgen* Modell noch das *Polygen* Modell unterscheiden sich vom *Gemischter Erbgang* Modell ( $P \gg 0.05$ ). Das Modell  $-2\ln$  Likelihood folgt einer Chi-Quadrat ( $=P$ ) Verteilung, das heisst beim Vergleich von zwei hierarchischen Modellen ist die Differenz der beiden  $-2\ln$  Likelihood das Chi-Quadrat. Die Freiheitsgrade ergeben sich aus der Differenz der geschätzten Parameter in den beiden Modellen. Aus den Werten in der Tabelle kann nur abgeleitet werden, dass das Chi-Quadrat besser ist als der Tabellenwert bei dem entsprechenden Freiheitsgrad und einer bestimmten Irrtumswahrscheinlichkeit (<http://members.aol.com/johnp71/pdfs.-html>). Die Segregationsanalysen wurden mit verschiedenen Startwerten und mit verschiedenen Häufigkeiten in den Altersklassen wiederholt, wobei die Häufigkeit, mit der Hunde erkrankten, von 30% bis auf 7% reduziert wurde.

Von den untersuchten 54 Hunden waren 51 an einem disseminierten oder einem lokalisierten histiozytären Sarkom und nur 3 an einer reaktiven Histiozytose erkrankt. Diese Beobachtung widerspricht den Angaben in der Literatur, in der die reaktive Histiozytose als nicht selten auftretende Erkrankung beschrieben wird (Affolter und Moore, 2000). Ob diese Form der histiozytären Erkrankung bei uns weniger häufig vorkommt oder nur seltener erkannt oder seltener histologisch gesichert wird, bleibt offen. Alle Analysen zeigen eindeutig, dass das histiozytäre Sarkom beim Berner Sennenhund eine genetische Komponente aufweist, die sich allerdings nicht näher charakterisieren lässt, da sich die Mendelnden Modelle voneinander nicht unterscheiden. Der Grund dafür liegt darin, dass nur 51 Tiere mit histologisch gesicherter Krankheit vorliegen, während von den übrigen 563 Tieren nicht bekannt ist, ob sie auch daran erkrankt waren. Die Anzahl der Altersklassen und die Häufigkeiten der Erkrankung innerhalb der Altersklassen bleiben praktisch ohne Einfluss auf das Resultat. Bereits Moore und Rosin (1986) vermuteten bei der systemischen reaktiven Histiozytose einen genetischen Hintergrund, konnten aber wegen fehlenden Informationen keine weiteren Aussagen machen. Eine geschlechtsgekoppelte Vererbung scheint nicht zu bestehen, da auch bei den untersuchten väterlichen Linien weibliche Tiere erkrankten (Moore, 1984; Moore und Rosin, 1986).

Die genauere Beschreibung des Erbganges des histiozytären Sarkoms beim Berner Sennenhund scheint weltweit am Fehlen von zuverlässigen Daten zu scheitern. Das

Errichten einer Datenzentrale, bei welcher jeder Besitzer eines Berner Sennenhundes die Todesursache seines Hundes hinterlegen könnte, würde hier Abhilfe schaffen. Aufgabe der Datenzentrale wäre es, a) die Qualität der Daten zu werten (von ungesicherter Laieninformation bis zur histologisch gesicherten Diagnose), b) die Identität des Tieres einschliesslich seiner Ahnen gemäss Ahnentafel zu erheben und nötigenfalls zu vervollständigen, c) die Daten in geeigneter Form in einer zentralen Datenbank zu verwalten, d) die Züchter und Halter von Berner Sennenhunden regelmässig über Art und Häufigkeit von Todesursachen sowie durchschnittlichem Todesalter der Tiere zu informieren sowie e) Rasseclubs über eine Häufung von gleichartigen Todesursachen innerhalb einer Rasse oder einem Familienzweig zu informieren. Da eine derartige Datensammlung nur Erfolg versprechende Resultate liefern kann, wenn sie systematisch und professionell betrieben wird, wäre es von Vorteil, eine bereits bestehende und funktionierende kynologische Organisation dafür zu gewinnen. Als Ansprechpartnerin scheint die Schweizerische Kynologische Gesellschaft als Dachorganisation aller Rassehundeklubs der Schweiz prädestiniert, denn dort werden auch die Ahnentafeln fast aller Rassehunde herausgegeben und Daten zu Rassehunden zentral verwaltet durch Personen, die an kynologischen Fragestellungen interessiert sind. Da im Zuchtwesen keine Landesgrenzen bestehen, wäre es sinnvoll, gleichartige Datenzentralen auch im Ausland aufzubauen und einen Länder übergreifenden Informationsaustausch zu etablieren. Zudem wäre es wünschenswert, die Datensammlung nicht nur für eine Rasse, sondern zumindest für alle grösseren Hundeeassen in der Schweiz einzurichten. Aufgabe der Züchter wäre es, die Käufer ihrer Hunde auf die Datenzentrale aufmerksam zu machen und sie zu ermuntern, die Todesursache ihres Hundes dort zu melden. Eine Alternative wäre der Aufbau einer zentralen Datenbank aller (europäischen) Veterinärmedizinischen Fakultäten, in der die Diagnosen aller Patienten erfasst werden, ein Modell, das in den USA unter dem Namen Veterinary Medical Database bereits besteht (<http://www.vmdb.org/vmdbinfo.html>).

### **Dank**

Diese Studie wurde freundlicherweise finanziell unterstützt durch den Gesundheitsfonds des Schweizerischer Klub für Berner Sennenhunde und durch die Albert Heim Stiftung der Schweizerischen Kynologischen Gesellschaft.

## Literatur

Affolter V.K., Moore P.F.: Immunohistochemical phenotyping of histiocytic proliferative disorders of the dog. Proc. Ann. Meeting AAV and ACVD, Santa Fe, NM.1995.

Affolter V.K.: Histiocytic proliferative diseases in the dog. PhD Thesis, University of California, Davis, 1999.

Affolter V.K., [www.histiocytosis.ucdavis.edu](http://www.histiocytosis.ucdavis.edu), 2005.

Affolter V.K., Moore P.F.: Canine cutaneous and systemic histiocytosis: reactive histiocytosis of dermal dendritic cells. Am. J. Dermatopathol. 2000, 22: 40-48.

Affolter V.K., Moore P.F.: The histiocyte in skin diseases. In: Advances in Veterinary Dermatology. Eds. K. Thoday, C. Foil, R. Bond, Blackwell Science, Oxford, 2002, 111-130.

Affolter V.K., Moore P.F.: Localized and disseminated histiocytic sarcoma of dendritic cell origin in dogs. Vet. Pathol. 2002, 39: 74-83.

Bass M., Gardelle O., Grest P., Bernasconi C.: Localized histiocytic sarcoma in a dog: an uncommon diagnosis in forelimb lameness. Vet. Comp. Orthop. Traum. 2004, 17: 48-52.

Brown D.E., Thrall M.A., Getzy D.M., Weiser M.G., Ogilvie G.K.: Cytology of canine malignant histiocytosis. Vet. Clin. Pathol. 1994, 23: 118-123.

Craig L.E., Julian M.E., Ferracone J.D.: The diagnosis and prognosis of synovial tumors in dogs: 35 cases. Vet. Pathol. 2002, 39: 66-73.

Cruz-Arambulo R., Wrigley R., Powers B.: Sonographic features of histiocytic neoplasms in the canine abdomen. Vet. Radiol. Ultrasound. 2004, 45: 554-558.

Falconer D.S., Mackay T.F.C : Introduction to Quantitative Genetics. In: Introduction to Quantitative Genetics. Eds. Longman, London, 1996, 299-311.

Gill P.E., Murray W.S., Sauders M.A., Wright M.H.: NPSOL: A Fortran package for nonlinear programming. Technical Report SOL. 1986.

Goldschmit M.H., Hendrick M.J.: In: Tumors in domestic animals. Ed. D.J. Meuten, Ames, Iowa State Press, 2002, 45-117.

Gross T.L., Affolter V.K.: Advances in skin oncology. In: Advances in Veterinary Dermatology. Ed. Butterworth-Heinemann, Oxford, 1998, 3: 596.

Hasstedt S.J.: In PAP: Pedigree analysis package Rev 5. (<http://hasstedt.genetics.utah.edu>), 2002.

- Kerlin R.L., Hendrick M.J.: Malignant fibrous histiocytoma and malignant histiocytosis in the dog - convergent or divergent phenotypic differentiation? *Vet. Pathol.* 1996, 33: 713-716.
- Kramer M., Gerwing M., Hach V., Schimke E.: Sonography of the musculoskeletal system in dogs and cats. *Vet. Radiol. Ultrasound.* 1997, 38:139-149.
- MacEwen E.G.: Malignant histiocytosis. In: *Small Animal Clinical Oncology*. Eds. S. Withrow, E.G. MacEwen. Saunders, Philadelphia, 1996, 279: 505-506.
- Middleton D.J.: Proliferative histiocytic disorders of canine skin. *Australasian J. Dermatol.* 1997, 38: 99-101.
- Moore P.F.: Systemic histiocytosis of Bernese mountain dogs. *Vet. Pathol.* 1984, 21: 554-563.
- Moore P.F.: Utilization of cytoplasmic lysozyme immunoreactivity as a histiocytic marker in canine histiocytic disorders. *Vet. Pathol.* 1986, 23: 757-762.
- Moore P.F.: Characterization of cytoplasmic lysosome immunoreactivity as a histiocytic marker in normal canine tissues. *Vet. Pathol.* 1986, 23: 763-769.
- Moore P.F., Rosin A.: Malignant histiocytosis of Bernese mountain dogs. *Vet. Pathol.* 1986, 23: 1-10.
- Morton N.E., Maclean C.J.: Analysis of family resemblance. III. Complex segregation of quantitative traits. *Am. J. Hum. Genet.* 1974, 26: 489-503.
- Ogilvie G.K., Moore A.S.: Managing the Vet. Cancer Patient. In: *A practice manual*. eds. Vet. Learning Systems Inc., Trenton, New Jersey, 1995, 325: 499-500.
- Padgett G.A., Madewell B.R., Kellert E.T., Jodar L., Packard M.: Inheritance of histiocytosis in Bernese mountain dogs. *J. Sm. Anim. Pract.* 1995, 36: 93-98.
- Paterson S., Boydell P., Pike R.: Systemic histiocytosis in the Bernese mountain dog. *J. Sm. Anim. Pract.* 1995, 36: 233-236.
- Ramirez S., Douglass J.P., Robertson I.D.: Ultrasonographic features of canine abdominal malignant histiocytosis. *Vet. Radiol. Ultrasound* 2002, 43: 167-170.
- Ramsey I.K., McKay J.S., Rudolf H., Dobson J.M.: Malignant histiocytosis in three Bernese mountain dogs. *Vet. Rec.* 1996, 138: 440-444.
- Schmidt M.L., Rutteman G., Wolvekamp P.T.: Canine malignant histiocytosis (MH): clinical and radiographic findings. *Tijdschr. Diergeneeskd.* 1992, 117: 43-44.
- Schmidt M.L., Rutteman G.R., van Niel M.H., Wolvekamp P.T.: Clinical and radiographic manifestations of canine malignant histiocytosis. *Vet. Q.* 1993, 15: 117-120.

Schweizerischer Klub für Berner Sennenhunde: Sammlung der Todesursachen der Berner Sennenhunde, 2002.

Scott D.W., Miller W.H., Tasker J.B., Schultz R.D., Meuten D.J.: Lymphoreticular neoplasia in a dog resembling malignant histiocytosis (histiocytic medullary reticulosis) in man. *Cornell Vet.* 1979, 69: 176-197.

Scott D.W., Angarano D.K., Suter M.M.: Systemic histiocytosis in two dogs. *Canine Practice* 1987, 14: 7-12.

Shaiken L.C., Evans S.M., Goldschmidt M.H.: Radiographic findings in canine malignant histiocytosis. *Vet. Radiol.* 1991, 32: 237-242.

Spangler W.L., Kass P.H.: Pathologic and prognostic characteristics of splenomegaly in dogs due to fibrohistiocytic nodules: 98 cases. *Vet. Pathol.* 1998, 35: 488-498.

Suzuki M., Uchida K., Morozumi M., Yanai T., Nakayama H., Yamaguchi R., Tateyama S.: A comparative pathological study on granulomatous meningoencephalomyelitis and central malignant histiocytosis in dogs. *J. Vet. Med. Sci.* 2003, 65: 1319-1324.

Veterinary Medical Database: <http://www.vmdb.org/vmdbinfo.html>, 2005.

Waters C.B., Morrison W.B., DeNicola D.B., Widmer W.R., White M.R.: Giant cell variant of malignant fibrous histiocytoma in dogs: 10 cases (1986-1993). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1994, 205: 1420-1424.

Weiss D.J.: Cytologic evaluation of benign and malignant hemophagocytic disorders in canine bone marrow. *Vet. Clin. Pathol.* 2001, 30: 28-34.

Wellman M.L., Davenport D.J., Morton D., Jacobs R.M.: Malignant histiocytosis in four dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1985, 187: 919-921.

Yager J.A., Wilcock B.P.: Dermatopathology and skin tumors. In: *Color atlas and text of surgical pathology of the dog and cat*. Eds. Mosby Wolfe Publ. London, 1994, 1: 273.

### **Korrespondenzadresse**

M. Flückiger, Bildgebende Diagnostik und Radio-Onkologie der Vetsuisse Fakultät  
Zürich, Winterthurerstrasse 260, CH 8057 Zürich

Fax: 044 6358940

email: [mflueckiger@vetclinics.unizh.ch](mailto:mflueckiger@vetclinics.unizh.ch)

## **Danksagungen**

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen herzlich bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Mein besonderer Dank gilt :

**Herrn Prof. Mark Flückiger** für die Übernahme der Referats und die tatkräftige Unterstützung

**Frau Prof. Dr. Monika Welle** für die Übernahme des Korreferates und für die kompetente Beratung und Unterstützung

**Herrn PD Dr. Gaudenz Dolf** für die wissenschaftliche Leitung, die kompetente Beratung und Unterstützung

**Das Privat -Labor Bassersdorf** für die zu Verfügung gestellten Fälle

**Herrn Dr. Beat Hauser** für die Mithilfe und die kompetente Beratung

**Der KBS, die Albert Heim Stiftung der SKG** für die finanzielle Unterstützung

**Frau M. Bärtschi** für die Mithilfe und Bereitstellung von Daten

**Herrn O. Rauch** für die Mithilfe beim Zusammenstellen der Ahnentafel

**Die Hundebesitzer**, die ihre Hunde für diese Studie zu Verfügung gestellt haben

**Herrn Dr. Med. Vet. C. Schelling** für die Beratung

**Meinen lieben Eltern**, die mich jederzeit unterstützt und diese Ausbildung ermöglicht haben

**Christina, Gilbert, Jean-Claude, Jörg, Anne, Lisa und Sandra** für die Motivation, Unterstützung und Mithilfe



## Lebenslauf

Name	Esther Sylvia Vögeli
Geburtsdatum	24.10.1971
Geburtsort	Genève
Nationalität	CH
Heimatort	Gossau, SG

1978-1988	Primarschule Nyon (VD), Gingins (VD), Chésereux (VD), primaire supérieure Borex (VD)
-----------	--------------------------------------------------------------------------------------

1988-1989	Austausch-Schuljahr, High School, Morton, WA, USA
1989-1993	Collège du Bugnon, Lausanne (VD) Eidgenössische Matura Typus D

1993-1999	Studium der Veterinärmedizin Universität Zürich Eidgenössisches Staatsexamen als Tierärztin
-----------	---------------------------------------------------------------------------------------------

2000-2001	Assistentin bei Dres A. Schär und O. Wick in Affeltrangen (TG). Gemischtpraxis
-----------	-----------------------------------------------------------------------------------

2001-2004	Assistentin bei Dr. M. Minder in Zumikon (ZH). Kleintierpraxis
-----------	----------------------------------------------------------------

seit Juni 2004	Assistentin bei Dr. G. Altwegg in Nyon (VD). Kleintierpraxis
----------------	--------------------------------------------------------------

18.10.2005